

Aus der Universitäts - Frauenklinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Thomsen

DER EINFLUSS VON SALURETIKA AUF DIE AUSSCHIEDUNG
VON PREGNANDIOL, ALDOSTERON UND NATRIUM
BEI GESUNDEN SCHWANGEREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz

vorgelegt von
MONIKA AMANN
aus Pirna/Elbe

Mainz 1966



Dekan: Professor Dr. med. Joachim Borneff
Referent: Professor Dr. med. Günther Stark
Korreferent: Professor Dr. med. Klaus Thomsen

Datum des Diploms 27.5.1966

Einleitung

In dem Funktionskreis endokrinen Geschehens ist ein stärkeres Ineinandergreifen von Nebennierentätigkeit und Sexualvorgängen durchaus möglich und auch schon öfters diskutiert worden (19). Endgültige Aussagen darüber, wie diese Beziehungen ablaufen und wodurch sie gesteuert werden, liegen noch nicht vor.

In der Schwangerschaft, in der erhöhte Ansprüche an den Organismus der Mutter gestellt werden, zeigt sich eine gesteigerte Aktivität der Nebennierenrinde. Neben den Glucocorticoiden, Cortisol und Cortison, wird auch das Mineralocorticoid, Aldosteron, vermehrt ausgeschieden (86,91,95).

Die pathophysiologischen und klinischen Erfahrungen mit Aldosteron sind noch verhältnismäßig jung. Im Jahre 1950 wiesen DEMING und LUETSCHER erstmals im Harn Ödemkranker eine natriumretinierende Substanz nach (15). 1954 gelang es der Forschergruppe um SIMPSON aus Nebennierenrindenextrakt das Aldosteron zu isolieren. Chemisch ist Aldosteron ein Aldocorticosteron (89).

Aldosteron wird in der zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet (27). An den minieraleliminierenden Grenzflächen des Organismus - Tubulusepithel, Colonschleimhaut, Speichel- und Schweißdrüsen - hemmt es die Natriumausscheidung und fördert die Kaliumausscheidung (47, 70). Seine stärkste Wirkung entfaltet es am distalen Tubulusabschnitt der Niere, wo es die Rückresorption von Natrium und die Ausscheidung von Kalium aktiviert (110). Eine gesteigerte Aldosteronsekretion führt zu einer positiven Natriumbilanz mit Vermehrung des Natriumgehalts im Extra- und Intrazellularraum und zu einer negativen Kaliumbilanz. Umgekehrt bewirkt eine verringerte Aldosteronsekretion eine Abnahme des Natriumgehalts und eine positive Kaliumbilanz (87). Über den Na-Stoffwechsel greift das Aldosteron indirekt auch in den Wasserhaushalt ein. Um bei einem Anstieg von Natrium im Körper das osmotische Gleichgewicht zu erhalten, gibt der Hypophysenhinterlappen solange vermehrt Adiuretin ab, bis das in den Körperräumen zurückgehaltene Wasser das Natrium auf die osmotische Norm verdünnt hat (110).

Wodurch die Aldosteronsekretion gesteuert wird, ist bis heute noch nicht sicher geklärt, obwohl es eine Reihe von Befunden gibt. So könnte die Aldosteronsekretion vom intravasalen Volumen abhängig sein, da bei einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge - wie beim Aderlaß oder beim hypovolämischen Schock - eine Steigerung der Aldosteronsekretion beobachtet wird und umgekehrt, bei vergrößertem Blutvolumen - zum Beispiel bei Transfusionen - die Aldosteronsekretion abnimmt (100). Diese Veränderungen im Blutvolumen sollen durch gewisse Rezeptoren reguliert werden, die GAUER und HENRY (24) im linken Vorhof des Herzens vermuten. GROSS wiederum beschrieb eine rasche Zunahme der Aldosteronsekretion nach Drosselung der vena cava inferior im thorakalen Abschnitt (31). FARELL nimmt die Existenz eines Regulationszentrums im Zwischenhirn an, von dem ein hormonaler "glomerulotroper Faktor" auf die zona glomerulosa einwirken soll. Eine solche Substanz ist aber bis jetzt noch nicht isoliert oder chemisch bestimmt worden (20).

WOLFF und KOCZOREK (111) sehen den regulierenden Reiz für die adrenocorticalen Aldosteronbildung in Änderungen des Wasser- und Elektrolytbestandes im Intracellularraum. Dabei ist das Verhältnis von Natrium zu Kalium im Intra- und Extracellularraum von Bedeutung (47). Die Autoren, die diese mineralospezifische Hypothese vertreten, führen an, daß bei Veränderungen des Blutvolumens auch die Normalverteilung von Wasser, Natrium und Kalium in und zwischen den Intra- und Extracellularräumen gestört sei. Außerdem käme es nach Kaliumbelastung bei ausgeglichener Natrium- und Wasserbilanz zu einer gesteigerten, durch Kaliumentzug zu einer verminderten Aldosteronsekretion (111). Inwieweit der Hypophysenvorderlappen mit ACTH auf die Aldosteronsekretion einwirkt, ist noch unklar. HÖKFELT beschreibt einen signifikanten Aldosteronanstieg nach Hypophysektomie (37), doch ist diese Erhöhung höchstwahrscheinlich durch die als Streß wirkende Operation verursacht worden. Die meisten Beobachtungen gehen dahin, daß das ACTH keinen oder einen nur sehr geringen Einfluß auf die Aldosteronsekretion hat (60, 100, 111, 112).

Die normale Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde beträgt etwa 150-200 μ /Tag. Die Ausscheidung im Urin schwankt zwischen 1 μ und 10 μ /Tag (31, 93)

Nach salzarmer Diät oder Kochsalzentzug durch Diuretika kommt es zu einer gesteigerten Aldosteronproduktion. So können die Werte nach kochsalzarter Diät bis zu 40 μ /Tag ansteigen (14, 57, 61, 85, 100, 111). Nach Kochsalzbelastung sinkt die Aldosteronausscheidung (18, 94).

Erhöhte Aldosteronwerte werden bei verschiedenen hydropischen Krankheiten, wie der Lebercirrhose, der dekompensierten Herzinsuffizienz und den Nephrosen beobachtet (110). Obwohl das Aldosteron nicht die Ursache der Ödeme ist, spielt es doch im Krankheitsverlauf eine große Rolle. Da es bei diesen Krankheiten durch Abwanderung von Flüssigkeit in die Gewebe zu einer Schrumpfung des Plasmavolumens kommt, versucht der Organismus durch erhöhte Aldosteronproduktion, die eine Verstärkung der Natriumrückresorption nach sich zieht, Wasser zu binden, um das verminderte intravasculäre Flüssigkeitsvolumen wieder aufzufüllen.

Auch in einer normalen Schwangerschaft wird Aldosteron vermehrt ausgeschieden, ohne daß es dadurch zu Ödemen kommt. Die Aldosteronwerte steigen ab dem zweiten Schwangerschaftsmonat kontinuierlich bis zur Geburt an (38, 49, 59, 82, 95, 104). Im letzten Schwangerschaftsmonat wurden Werte bis zu 180 μ /Tag gemessen, was einer 10 - 20fachen Erhöhung der Aldosteronausscheidung gegenüber Nichtschwangeren entspricht (93). Nach der Geburt kehrt das Aldosteron wieder zur Norm zurück (95, 104).

Als Ursprungsort der erhöhten Aldosteronproduktion ist die Nebennierenrinde der Mutter anzusehen, da BAULIEU und Mitarbeiter bei einer schwangeren Addisonpatientin kein Aldosteron im Urin nachweisen konnten (5), und LAIDLAW bei zwei Fällen von Schwangerschaft nach bilateraler Adrenalektomie nur ganz geringe Aldosteronwerte (4,4 μ /Tag) fand, wobei es durchaus möglich ist, daß diese gefundenen Mengen Abbauprodukte des zugeführten Hydrocortisons waren, das den beiden Frauen täglich verabreicht werden mußte (49). NEHER und STARK fanden

in 30 kg Placentagewebe kein Aldosteron (73), und auch die Nebenniere des Feten konnte als Quelle der erhöhten Aldosteronbildung ausgeschlossen werden (71).

Für die in der Gravidität vermehrte Ausscheidung von Aldosteron ist nicht nur die gesteigerte Sekretion verantwortlich (38, 93, 103), sondern auch ein verminderter Abbau des Hormons, der bei Schwangeren 94 % bei Nichtschwangeren 97 % beträgt (93).

Ebenso wie das Aldosteron steigt während einer normalen Schwangerschaft die Sekretion von Progesteron kontinuierlich an (35, 42). Die bedeutensten Verbindungen beim Abbau von Progesteron sind Pregnandiol, Pregnanolon und Allopregnanndiol (1).

Pregnandiol, das erstmals von BUTENANDT im Jahre 1930 aus Schwangerenurin isoliert wurde, ist das Hauptausscheidungsprodukt des Progesteron (102). Im Jahre 1936 stellten VENNING und BROWN fest, daß es als Pregnandiolglucuronat im Harn vorliegt (42). Parallel zu der ansteigenden Progesteronproduktion wird das Pregnandiol mit zunehmender Schwangerschaft vermehrt ausgeschieden (35, 77), doch ist die klinische Verwertbarkeit von nur einzelnen Pregnandiolbestimmungen sehr umstritten (17, 63, 101), da sowohl die Werte der Patientinnen untereinander als auch die Tageswerte jeder einzelnen Patientin großen Schwankungen unterworfen sind (12, 13, 40). Bei anhaltenden Pregnandiolwerten weit unter der dem Schwangerschaftszeitpunkt entsprechenden Höhe muß jedoch mit einer Störung der Gravidität, zum Beispiel in Form eines "missed abortion" gerechnet werden (41, 84).

HOOKE und FORBES fanden im Schwangerenblut 4-8 μ g gelöstes Progesteron pro cm³. Demnach würden sich in 5 Ltr. Blut 20 - 40 mg Progesteron befinden. Nach KAUFMANN liegt die durchschnittliche Pregnandiolausscheidung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft in der entsprechenden Größenordnung (42). Pregnandiol ist nicht nur ein spezifisches Abbauprodukt des Progesteron, sondern kann auch aus Desoxycorticosteron entstehen (17, 33). Die in der Schwangerschaft auftretende Hypertrophie der Nebennierenrinde und die chemische Beziehung zwischen Progesteron, Pregnandiol und Desoxycorticosteron lassen vermuten, daß ein Teil des Progesteron in der Nebenniere gebildet wird (43). So konnte bei Kindern, jungen Männern, Frauen in der Menopause und während der Proliferationsphase des Zyklus Pregnandiol in Höhe von 0,5-2,0 mg/24 Std im Urin gefunden werden (7, 29, 43, 72). Da bei diesen Personen weder ein corpus luteum noch eine Placenta vorhanden ist müssen die Pregnandiolwerte das von den Nebennieren gebildete Progesteron reflektieren. Weitere Bildungsstätten des Progesteron sind die corpora lutea der Ovarien, der heranreifende Follikel und besonders die Placenta (16, 42, 80, 116).

Der Abbau des Progesteron zu Pregnandiol ist nicht von der Anwesenheit des Endometriums (76, 115), der Ovarien (39) oder der Nebenniere (8, 44) abhängig. Die Inaktivierung des Progesteron erfolgt wahrscheinlich in der Leber und zu einem geringen Teil auch in der Niere (116). Die prozentuale Ausscheidung des Pregnandiol nach zugeführtem Progesteron

verläuft nicht linear, sondern steigert sich nach Zuführung größerer Menge um das Mehrfache:

50 mg Progesteron	=	0,9 %	Pregnandiol	
100 "	"	=	1,6 %	"
200 "	"	=	6,5 %	" (42).

Damit ist auch die erhöhte Ausscheidung von 40 % Pregnandiol nach Progesterongaben bei Schwangeren zu verstehen, da bei Männern oder Frauen in der Menopause normalerweise nur 9 - 16 % Pregnandiol im Harn gefunden werden (90). Das in der Schwangerschaft ansteigende Pregnandiol reflektiert hauptsächlich das placentare Progesteron. Nur in den ersten 3 - 4 Schwangerschaftsmonaten ist das corpus luteum graviditatis als der Hauptprogesteronbildner anzusehen; sein Hormongehalt übersteigt den der Placenta um das 5 - 6-fache. Am Ende der Schwangerschaft dagegen ist im corpus luteum graviditatis fast kein Progesteron mehr nachweisbar (36). Chorionepithelien der Placenta haben den Hauptanteil der Progesteronproduktion übernommen, welche im X. Schwangerschaftsmonat ihren Höhepunkt erreicht.

Die hohe Progesteronkonzentration ist wahrscheinlich notwendig um die Schwangerschaft zu erhalten. Nach CEKON und EHR-
LICH bewirkt Progesteron eine Ruhigstellung des Uterus, indem es durch die Regulierung des Natrium- und Kaliumgehalts die Kontraktionsfähigkeit des Myometrium beeinflusst (13).

Landau und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, daß es unter bestimmten Bedingungen nach hohen Dosen von Progesteron zu einer Natriuresis kommen kann (51, 52, 53, 54). Bei dem hohen Progesterospiegel in der normalen Schwangerschaft würde demnach vermehrt Natrium ausgeschieden und für den Organismus verloren gehen, wenn nicht, nach der Hypothese von MARTIN und MILLS (64), das natriumretinierende Aldosteron, in der Schwangerschaft ebenfalls vermehrt gebildet, diesen Natriumverlust verhindern würde. Die Hypothese von MARTIN und MILLS besagt also, daß das in der Schwangerschaft verstärkt gebildete Progesteron den Reiz für die gesteigerte Aldosteronsekretion darstellt, damit die durch Progesteron hervorgerufene Natriuresis kompensiert wird und der Elektrolytbestand des Organismus erhalten bleibt. Diese Hypothese geht von der Voraussetzung aus, daß Progesteron natriuretisch wirkt. Viele Untersucher konnten aber keine regelmäßige Wirkung des Progesteron auf die Natriumausscheidung feststellen. Auch STARK, der zur Klärung dieser Frage eine Reihe von Untersuchungen durchführte, konnte einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen. Bei 10 Nichtschwangeren zeigten sich nach einer einmaligen Gabe von Progesteron in der Dosierung von 200 mg nur bei 4 Frauen knapp über die Norm hinausgehende Aldosteronwerte von 12 - 15 μ /Tag bei einer gleichzeitig vermehrten Natriumausscheidung. Bei 9 schwangeren Frauen zeigte sich nur in einem Fall eine deutliche Veränderung nach einer einmaligen Progesterongabe von 400 mg (96).

Da LANDAU seine Versuche langfristig angesetzt hatte, beobachtete STARK in einer weiteren Untersuchung die Wirkung kontinuierlich gegebener, hoher Progesterondosen über einen längeren Zeitraum. 9 Frauen erhielten fortlaufend 6 - 10

Tage lang 100 - 200 mg Progesteron. Nur in 3 Fällen konnte eine deutliche Natriurese nachgewiesen werden. Die Aldosteronausscheidung war nur bei 2 Patientinnen kurzfristig und geringfügig über die Norm erhöht. Die Kaliumwerte zeigten keinerlei Veränderung (97). Ebenso konnten GENEST und Mitarbeiter trotz langdauernder Gaben von täglich 200 - 300 mg Progesteron keine Veränderung der Natriumbilanz feststellen (26). LAYNE erreichte nach einer 20-tägigen Progesteronbehandlung mit 300 mg/Tag nur einen Aldosteronanstieg auf 11 μ /Tag (56).

Der Grund, warum es bei einigen Versuchspersonen zu einer deutlichen Erhöhung der Aldosteronausscheidung kommt bei anderen aber nicht, ist noch unklar. LAIDLAW und GORNALL glauben, daß das unterschiedliche Verhalten vom Alter, von Krankheiten und anderen noch unbekannten Faktoren abhängig ist, da bei einem Versuch mit 6 Patienten die zwei ältesten keine Reaktion zeigten, während bei den vier jüngeren ein deutlicher Aldosteronanstieg auftrat. Als weiteres Beispiel führt LAIDLAW einen Versuch mit einem 19-jährigen Mann an, bei dem nach einer Progesteronbehandlung die Aldosteronausscheidung von 5,5 μ auf 32,0 μ anstieg, während bei einem 62-jährigen Mann bei der selben Behandlung nur eine geringe Aldosteronerhöhung von 2,2 μ auf 7,4 μ erfolgte (50). Ähnliche Fälle beschreibt auch GORNALL (30). Beide Autoren halten es für sehr wahrscheinlich, daß eine funktionelle Beziehung zwischen Aldosteron und Progesteron besteht und stimmen der Hypothese zu, daß die ansteigende Ausscheidung von Aldosteron während der Schwangerschaft weitgehend eine Folge der erhöhten Progesteronsekretion ist.

Das Ergebnis der im folgenden Teil dieser Arbeit beschriebenen Versuchsreihe soll zur Klärung der Frage beitragen, ob eine funktionelle Beziehung zwischen den beiden Hormonen besteht, und ob Progesteron für den Elektrolythaushalt der Schwangeren von Bedeutung ist.

Bei 13 gesunden Schwangeren wurde nach Kochsalzentzug durch das Saluretikum "LASIX" die Aldosteron-, Natrium- und Pregnanoliasscheidung bestimmt.

Material und Methode

Zur Untersuchung kamen 13 gesunde Schwangere im VI. - X. Monat der Gravidität. Die Versuchspersonen waren stationär aufgenommen und erhielten eine normale Kost, die ungefähr 6 g Kochsalz/Tag enthielt, was etwa 100 mval Natrium entspricht.

Der Versuch bestand aus einer 5-tägigen Vor-, einer 7 - 10-tägigen Haupt- und einer 2-tägigen Nachperiode. Bei 7 Versuchspersonen wurde die Hauptperiode mit 10 bei 6 nur mit 7 Tagen angesetzt. Bei einer Schwangeren begann die Pregnanliolbestimmung erst in der Hauptperiode. Da hier die Bezugswerte fehlen, wurde sie nicht in die Tabelle aufgenommen. Bei einer Patientin konnte der Versuch nicht zu Ende geführt werden. Während der Hauptperiode erhielten die Versuchspersonen täglich 20 mg Lasix per os. Lasix ist ein Diuretikum der Sulfonamidreihe, dessen Wirkung einerseits durch eine Hemmung der Na-Resorption in den proximalen und distalen Tubulusab-

schnitten und durch eine Verstärkung der glomerulären Filtration andererseits zustande kommt (108).

Zur Untersuchung kam der 24-Stunden-Urin. Der Nachweis von Aldosteron erfolgte nach der Methode von NEHER und WETTSTEIN (74). Natrium wurde flammenfotometrisch gemessen (34). Die Pregnan diolbestimmung wurde nach Extraktion des Pregnan diol aus dem Urin mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie nach WALDI durchgeführt (92, 109).

Die Aldosteronbestimmung

Gesammelt und gemessen wurde der 24-Stunden-Urin, zur Extraktion wurden aber nur 1000 ml verwendet. Der Urin wurde auf pH 1,5 angesäuert, die Prüfung erfolgte mit Indikatorpapier, und für 24 Stunden bei 18° C zur Hydrolyse stehen gelassen. Nach 24 Stunden wurde der Urin 4-mal 20 Minuten lang mit Chloroform im Volumenverhältnis 5:1 extrahiert. Nach Vereinigung wurden die vier Chloroformphasen einmal mit 10 %iger NaOH und dreimal mit Aqua dest. im Verhältnis Urin: Waschmittel 25:1 gewaschen. Die Trocknung geschah mit möglichst wenig, wasserfreien Natriumsulfat. Mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe wurde die völlig klare und filtrierte Lösung im Vacuum bei maximal 50° C eingedampft. Der gewonnene Extrakt wurde in einer Methanol-Chloroformmischung (1:1) gelöst und papierchromatographisch aufgetrennt.

1. Papierchromatographie (ZAFFARONI-System)

Der gelöste Extrakt wurde mit einer Mikropipette in einer Menge von etwa 10 mg pro Blatt auf Whatmanpapier Nr. 1, das mit 30%-igem Formamid (gelöst in Aceton) imprägniert war, strichförmig in einer Breite von 8 - 10 cm aufgetragen. Auf den 2 - 3 cm breiten Teststreifen am Rande jeden Bogens wurden die Testsubstanzen Aldosteron und Cortisol aufgetragen. Als Lösungsmittelsystem wurde formamidgesättigtes Chloroform verwendet. Das erste Chromatogramm lief etwa 2 - 3 Stunden. Anschließend wurden von den getrockneten Chromatogrammen Fotoprints angefertigt. Mit Hilfe der Fotoprints konnte an Hand der mitgelaufenen Testsubstanzen die Aldosteron-, Cortison- und Cortisolbande festgestellt werden. Die ausgeschnittenen Aldosteron-Cortisonbande wurden mit 20%-igem Methanol eluiert und die Lösung eingedampft. Der so gewonnene Extrakt wurde im zweiten Chromatogramm weiter aufgetrennt.

2. Papierchromatographie (BUSH-C-System)

Der Extrakt wurde in Methanol-Chloroform (1:1) gelöst und auf dem Whatmanpapier Nr. 1 aufgetragen. Daneben wurden auf den entsprechenden Streifen die Testsubstanzen Aldosteron und Cortison verdünnt aufgetragen. Die Papiere wurden 5 - 8 Stunden lang im Chromatographietank äquilibriert. Danach liefen die Extrakte in einem Lösungsmittelsystem aus Toluol: Essigester: Methanol: Wasser im Verhältnis 45:5:25:25.

Nach einer 5 - 8-stündigen Laufzeit wurden die Chromatogramme getrocknet und ausgewertet.

Auswertung

Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte unter Benutzung von zwei kombinierten Reaktionen, von denen eine die reduzierte -Ketolseitenkette (BTR), die andere Δ 4-3-Keton-Gruppierung (NaOH-Fluoreszenz) des Aldosteron anzeigt.

Blautetrazolium-Reaktion (BTR) : Mit Hilfe eines Glasstabes wurden die Streifen durch eine mit alkalischer Blautetrazoliumlösung gut gefüllte, flache Schale gezogen. Wo sich reduzierende Verbindungen wie Aldosteron, Cortisol oder Cortison befanden, bildeten sich blaue bis blauviolette Flecken.

NaOH-Fluoreszenz: Nach der Behandlung mit der BTR wurden die Streifen 30 min auf 120° C erhitzt und danach die Natronlaugenfluoreszenz bei einer Wellenlänge von 360 m μ beurteilt.

Die erreichte Nachweisgrenze lag bei 0,5 μ Aldosteron, die Fehlerbreite betrug 25 %. Die Ergebnisse wurden auf den 24-Stunden-Urin umgerechnet.

Natriumbestimmung

Die quantitative Natriumbestimmung erfolgte mit dem Flammenfotometer EPPENDORF im Urin. Von einer Skala, die mit Hilfe einer Standardlösung mit definierter Natriummenge geeicht war, konnten die Werte direkt abgelesen werden. Vom 24-Stunden-Urin wurde 1 ml abgenommen und mit Aqua dest. im Verhältnis 1:200 verdünnt.

Nachdem an dem Fotometer der entsprechende Filter eingeschaltet war - für Natrium: Na-Linie 589 m - und das Gerät geeicht war, konnte gemessen werden.

Pregnanndiolbestimmung

Hydrolyse und Extraktion

Vom gesammelten 24-Stunden-Urin wurden 10 ml abgemessen und filtriert. Der filtrierte Urin wurde mit 10 ml Aqua dest. aufgefüllt, sodaß die Gesamtmenge 20 ml betrug. Dazu kamen 2 ml konzentrierte Salzsäure. Zur Hydrolyse wurde dieses Gemisch im Wasserbad auf eine Temperatur von 90° C gebracht, auf der es 10 Minuten gehalten wurde. Danach erfolgte eine rasche Abkühlung des Hydrolysats auf Zimmertemperatur.

Im 100 ml Scheidetrichter wurde der hydrolysierte Urin dreimal mit je 25 ml Cyclohexan ausgeschüttelt. Nach jedem Schütteln erfolgte ein Ablassen des Urins, wobei auf eine exakte Phasentrennung geachtet wurde. Bei starker Emulsion wurden 2 - 3 ml 1n Natronlauge zugegeben, wodurch die Emulsion langsam zurückging und eine genaue Phasentrennung gewährleistet war.

Die vereinigten Cyclohexanextrakte wurden zweimal mit je 20 ml Natronlauge ausgewaschen und danach zweimal mit je 30 ml Aqua dest. gereinigt. Durch Zugabe von 5 - 7 g getrocknetem Natriumsulfat wurde das noch im Extrakt vorhandene restliche Wasser gebunden. Der klare Extrakt wurde gleichmäßig in einen Rundkolben filtriert und dann mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe bei 50 ° C eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform quantitativ gelöst und über einen Wattebausch in ein Spitzglas gefüllt. Das nochmalige Eindampfen erfolgte im Wasserbad bei 50 - 60 ° C mit Hilfe von zugeführtem Stickstoff.

Dünnschichtchromatographie

Aus 20 g Kieselgel und 40 ml Aqua dest. wurde ein dünnflüssiger Brei hergestellt, der mit Hilfe eines Dünnschicht-Streichgerätes gleichmäßig auf fünf Glasplatten aufgetragen wurde. Die Trocknung der Glasplatten erfolgte im Trockenschrank bei 110 ° C 30 Minuten lang. Nach der Trocknung wurden die Platten in gleiche Felder aufgeteilt. Als Testsubstanz diente eine 0,25 %-ige Pregnandiollösung in absolutem Alkohol, die in Konzentrationen von 2' - 8' aufgetragen wurde, wobei 2' Testsubstanz 1 μ Pregnandiol entsprachen. Die Extrakte wurden in 0,5 ml Chloroform gelöst und in zwei verschiedenen Konzentrationen aufgetragen, um eine bessere Kontrollmöglichkeit zu haben. Zum Auftragen von Testsubstanz und Extrakt diente eine Agla-Mikrometerschraube, die mit einer Skala versehen ist. Jeder Teilstrich dieser Skala entspricht einem transportierten Volumen von 0,0002 ml. Die Spritze hat eine Genauigkeit von $\pm$ 0,5 %.

Nach dem Auftragen kamen die Platten in eine feuchte Kammer. Diese bestand aus einem Glastrog, der mit 100 ml eines Chloroform-Aceton-Gemisches im Verhältnis 80 : 20 als Lösungsmittel gefüllt war. Die Laufzeit betrug bei Zimmertemperatur etwa 60 Minuten.

Danach wurden die Platten im Abzug mit 40%-iger Phosphorsäure gleichmäßig besprüht, bis die Schicht transparent wurde. Nach dem Besprühen wurden die Platten im Trockenschrank auf 110 ° C erhitzt und 45 Minuten lang getrocknet.

Das Pregnandiol bildete auf den Platten bräunliche Flecke, die sich je nach Konzentration in der Farbintensität unterschieden. Die Farbe der Testsubstanz in den verschiedenen Konzentrationen wurde mit der Farbintensität der Flecke der zu bestimmenden Extrakte verglichen. Zur Kontrolle wurden die Platten anschließend mit Phosphormolybdänsäure besprüht, worauf sich die Pregnandioflecke grünblau färbten. Diese Flecke wurden nach demselben Prinzip wie bei der ersten Ablesung ausgewertet. Die gefundenen Werte wurden auf den 24-Stunden-Urin umgerechnet.

Statistische Methodik

Für die einzelnen Versuchstage wurde das arithmetische Mittel $\bar{x}$ und die Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ errechnet. Der statistischen Auswertung liegen folgende Formeln zugrunde:

Mittelwert der Einzelwerte:

(n = Zahl der Fälle pro Tag)

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Varianz der Einzelwerte:

$$s_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Standardabweichung der Einzelwerte:

$$s_x = \sqrt{s^2}$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Die Hauptperiode wurde in die Gruppen I (1. - 3. Tag), II (4. - 6. Tag) und III (7. - 10 Tag) zerlegt. Es wurde geprüft, ob Haupt- und Nachperioden der Vorperiode gegenüber über den Zufall hinausgehende Unterschiede zeigen. Zu diesem Zwecke wurden aus den verschiedenen Tageseinzelwerten der zu vergleichenden Zeitabschnitte Durchschnittswerte errechnet. Diese Werte stellen die Grundlage des Vergleichs dar. Sie wurden mit dem von GOSSET entwickelten t-Test, der den Vergleich der Mittelwerte kleiner Einheiten ermöglicht, untersucht.

Es kamen folgende Formeln zur Anwendung:

(di = Durchschnittswerte der Differenzen zwischen den
V E R G L E I C H S W E R T E N

n = Zahl der Differenzen zwischen den Vergleichswerten)

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n}$$

Varianz:

$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n - 1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n d_i \right)^2}{n - 1}$$

Standardabweichung des Mittelwertes::

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}} \quad t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \quad \text{Freiheitsgrad } n - 1$$

Bei einer Fehlerwahrscheinlichkeit von weniger als 5 % galt ein Ergebnis als signifikant.

$$P < 0,05$$

P wurde in Abhängigkeit von Freiheitsgraden aus Geigytabellen abgelesen.

Ergebnis und Diskussion

Auf den Tabellen 1 - 3 sind die Einzelwerte für die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Pregnanndiol zu sehen. In 13 Abbildungen sind die Ausscheidungsverhältnisse jeder einzelnen Versuchsperson graphisch dargestellt.

Bei allen Schwangeren stieg die Aldosteronausscheidung während der Verabreichung des Saluretikum "LASIX" signifikant an. Jedoch ist der Zeitpunkt für den Beginn des Anstieges nicht einheitlich. 5 Versuchspersonen (Abb. 1,5,9,12,13) reagierten sofort mit einer gesteigerten Aldosteronproduktion, die anderen dagegen zeigten erst nach einigen Tagen erhöhte Werte, doch läßt sich in der Mitte der Versuchsperiode eine allgemein besonders starke Aldosteronausscheidung feststellen. In der Nachperiode ist ein Absinken der Ausscheidung zu beobachten.

Die Urin-Natriumausscheidung stieg in der 1. Hauptperiode deutlich an und fiel dann bis zur Nachperiode kontinuierlich ab. In 7 Fällen trat in der Nachperiode sogar eine negative Natriumbilanz auf, obwohl die Aldosteronausscheidung zu diesem Zeitpunkt bereits wieder abgenommen hatte.

Die Pregnanndiolausscheidung zeigte in dieser Versuchsreihe ebenfalls erhöhte Werte. Nur bei einer Patientin (Abb. 3) kam es zu einem leichten Abfall. Vom Beginn bis zum Ende der Hauptperiode ergab sich eine signifikante Erhöhung der Pregnanndiolausscheidung, wovon besonders das zweite und dritte Drittel betroffen waren.

Die Befunde über die Aldosteron- und Natriumausscheidung nach Verabreichung des Saluretikum stimmen mit denen mehrerer Autoren überein. So berichtet THORN von einem deutlichen Aldosteronanstieg nach einmaliger Gabe von "DIAMOX". Doch konnte auch er kein konstantes Verhältnis zwischen Urin-Natriumausscheidung und Urin-Aldosteronausscheidung beobachten (100). CRABBE und Mitarbeiter wiesen nach, daß Aldosteron nach Salzentzug ansteigt, daß dieser Anstieg aber nicht immer sofort erfolgen muß. Ebenso bleibt das einmal erreichte hohe Niveau der Aldosteronausscheidung nicht für die Dauer des Salzentzugs bestehen. Bei einem Vergleich der Aldo-

steronwerte, die sowohl bei salzarmer Diät als auch bei DI-AMOX-Behandlung bestimmt worden sind, zeigt die Aldosteronausscheidung nach DIAMOX-Gabe einen zweimal stärkeren Anstieg (14).

Zu analogen Ergebnissen kamen EHRLICH und Mitarbeiter, die drei gesunde Schwangere am Ende der Gravidität mit Kochsalz belasteten und bei der darauf folgenden vermehrten Natriumausscheidung eine Senkung der Aldosteron- und Pregnan diolwerte beobachteten (18).

Der Anstieg der Pregnan diolausscheidung in dieser Versuchsserie überrascht etwas und ist nicht in Einklang zu bringen mit der Hypothese von MARTIN und MILLS, die besagt, daß sich Aldosteron und Progesteron antagonistisch zu Natrium verhalten. Entsprechend dieser Hypothese wäre, infolge der leichten Natriurese durch das Saluretikum, kein Anstieg des Pregnan diol als Ausscheidungsprodukt des Progesteron zu erwarten gewesen.

Der Anstieg von Aldosteron und Pregnan diol nach Natriumentzug und ihr Absinken nach Kochsalzbelastung lassen vermuten, daß beide Hormone teilhaben an der Regulation des Salzhaushaltes in der Schwangerschaft und von einem bis jetzt noch unbekannten übergeordneten Mechanismus für den gesamten Elektrolythaushalt in der Schwangerschaft gesteuert werden.

Möglich wäre es auch, daß Aldosteron und Progesteron aus einer gemeinsamen Vorstufe gebildet werden, wobei sich die vermehrte oder verminderte Synthese dieses Stoffes in einem gleichzeitigen An- oder Abstieg von Aldosteron und Progesteron äußert.

Auch die Möglichkeit einer Umwandlung von Progesteron in Aldosteron muß in Betracht gezogen werden, da AYRES und Mitarbeiter in vitro an Ochsennebbennieren der Nachweis gelang, daß Aldosteron aus Progesteron gebildet werden kann, und zwar in der wahrscheinlichen Reihenfolge: Progesteron - Desoxycorticosteron - Corticosteron - Aldosteron. Nach Meinung dieser Autoren ist auch eine Aldosteronbildung, die nicht über Progesteron erfolgt, gegeben, diese beträgt aber nur etwa 30 % der gesamten Aldosteronproduktion (3).

Die Hypothese von MARTIN und MILLS, wonach die Aldosteronausscheidung in der Gravidität von der jeweiligen Höhe der Progesteronbildung abhängt, ist gewiß sehr bestechend, und viele Autoren befürworten sie auch. Einen Beweis für die Richtigkeit ihrer Annahme sehen sie darin, daß bei einer Gestose sowohl die Aldosteron- als auch die Pregnan diolausscheidung vermindert ist (29,45,59,48,69,78,82,95,103,113).

Van de WIELE bestimmte die Sekretionsrate von Progesteron und Aldosteron bei drei gesunden Schwangeren und Gestosepatientinnen. Bei den Gestosen lagen die Werte für beide Hormone bedeutend niedriger (103), doch beschrieben JONES und Mitarbeiter ebenso niedrige Aldosteronwerte, wie sie van de WIELE für Gestosen angegeben hat, bei gesunden Schwangeren (38). Daß es trotz der niedrigen Aldosteronwerte bei den Präeklampsien und Eklampsien zur Ausbildung von Ödemen kommen kann, erklären MARTIN und MILLS dadurch,

daß der Spiegel des natriuretisch wirkenden Progesteron stärker herabgesetzt sei als der des Aldosteron, sodaß Aldosteron überwiege und zu einer vermehrten Natriumretention mit nachfolgenden Ödemen führe.

Eine Reihe von Befunden lassen sich zur Zeit noch nicht in dieses Bild einordnen. KAISER beobachtete bei einer Schwangeren mit Addison'scher Erkrankung, daß der Natriumstoffwechsel keinerlei Störung zeigte, obwohl der Progesterongehalt im Blut und in der Placenta normal war und die Frau nur mit Cortisol behandelt wurde. Nach der Theorie von MARTIN und MILLS hätte wegen des fehlenden Aldosteron eine Natriurese auftreten müssen. (41 a). Da die Pregnandiolausscheidung dieser Patientin nur geringe Werte zeigte, vermutet der Autor, daß der starke Pregnandiolanstieg bei normaler Schwangerschaft durch vermehrte Sekretion anderer Steroide als Progesteron verursacht wird, die, biologisch aktiv oder nicht, in der Nebennierenrinde ihren Ursprung haben könnten.

SIMMER fand bei Spätgestosen ebenfalls einen verminderten Pregnandiolgehalt, konnte aber bei einer gleichzeitigen Bestimmung der Progesteronkonzentration im peripheren Venenblut zwischen normalen Schwangeren und Spätgestosen keinen Unterschied finden. Nach seiner Meinung muß demnach die niedrige Pregnandiolausscheidung bei Gestosepatientinnen nicht unbedingt den Ausdruck einer verminderten Progesteronbildung sein (88). WÜRTELE (113) und andere Autoren (9) machten darauf aufmerksam, daß der Eiweißgehalt des Harn einen Einfluß auf die Höhe der Pregnandiolausscheidung hat, denn eiweißhaltiger Harn zeigt verminderte Pregnandiolwerte. So könnte die geringe Pregnandiolausscheidung bei den Spätgestosen eine Folge der zu diesem Krankheitsbild gehörenden Proteinurie sein.

Da nun die Hypothese von MARTIN und MILLS doch einige Mängel aufweist, erhebt sich die Frage, wie die veränderten Elektrolytverhältnisse in der normalen und pathologischen Schwangerschaft erklärt werden können.

Trotz der vermehrten Aldosteronbildung in der Gravidität bleibt die Natrium- und Kaliumausscheidung unbeeinflusst, während es bei Nichtschwangeren nach Aldosterongaben zu einer deutlichen Natriumretention kommt (98). Es ist möglich, daß der Organismus der Schwangeren gegen das vermehrt gebildete Aldosteron immun wird, weil dieses an Eiweiß gebunden und somit biologisch inaktiv wird. JONES und Mitarbeiter vermuten, daß die in der Gravidität ansteigenden Aldosteronwerte, die mit Hilfe der Salzsäurehydrolyse bestimmt werden, den biologisch inaktiven Teil darstellen und daß nur das freie, d.h. nicht an Eiweiß gebundene Aldosteron, in den Natriumstoffwechsel eingreifen kann. Bei einer Untersuchung von Schwangeren und Nichtschwangeren fanden sie keinen Unterschied in der Ausscheidung des freien Aldosteron (38). Bei Spätgestosen jedoch konnten VENNING und DYRENFURTH im Urin erhöhte Werte für das freie Aldosteron nachweisen (104).

Möglicherweise spielen die Östrogene, die in der Schwangerschaft ebenfalls stark zunehmen, eine wichtige Rolle im Verhalten des schwangeren Organismus dem Aldosteron gegenüber. In dieser Arbeit wurde schon erwähnt, daß in der Gravidität

neben Aldosteron auch Cortison und Cortisol vermehrt sezerniert werden. Es ist deshalb erstaunlich, daß es bei diesem hohen Plasmacortisolspiegel nicht zu Symptomen eines Cushing-Syndrom kommt. Die Ursache dieser Erscheinung ist eine, durch Östrogene hervorgerufene, gesteigerte Bindung des Cortisol an Plasmaeiweißstoffe, wodurch das Cortisol biologisch inaktiv wird (75, 79).

MEYER und Mitarbeiter konnten nun für Aldosteron ebenfalls eine signifikante Bindung an Proteine nach Östrogenbehandlung feststellen (68). Somit ist es durchaus möglich, daß die Östrogene, wie im Falle von Cortisol, einen ansteigenden Plasmaproteinspiegel verursachen, wodurch mehr Aldosteron gebunden wird und eine biologische Inaktivierung zustande kommt (56). Für diese Theorie sprechen die Befunde eines verminderten Östrogenspiegels bei den Spätgestosen (78).

Welche Faktoren nun ursächlich für das Zustandekommen einer Präeklampsie und Eklampsie verantwortlich sind, konnte noch nicht befriedigend geklärt werden. BARTOLOMEI und ONNIS nehmen eine Unterfunktion der Nebennierenrinde für das Zustandekommen einer Präeklampsie und Eklampsie an, da sie bei an Eklampsie Verstorbenen in der Nebennierenrinde eine histochemisch verminderte Aktivität gefunden haben (4). Von schwangeren Addisonpatientinnen ist jedoch nicht bekannt, daß sie stärker zu Gestosen neigen als gesunde Schwangere. BERGMANN und Mitarbeiter beobachten das Auftreten einer Eklampsie nach einer vorausgegangenen doppelseitigen Adrenalektomie (6).

KUMAR und Mitarbeiter vermuten, daß Aldosteron in einem sogenannten "Zell-Natrium-erniedrigenden Faktor" einen Gegenspieler besitzt, der sich im Mittelhirn befindet. Sie bestimmten die intrazelluläre Natriumkonzentration in Muskelbiopsien des m. rectus und stellten fest, daß es mit zunehmender Aldosteronausscheidung in der Gravidität zu einer Abnahme der intrazellulären Natriumkonzentration und zwar von 8 mval/ltr bei Nichtschwangeren auf 1,5 mval/ltr bei Schwangeren kommt. Bei Gestosen jedoch steigt der intrazelluläre Natriumgehalt auf Werte von 20 - 24 mval/ltr an. Verantwortlich für diesen Anstieg soll eine verminderte Aktivität des "Zell-Natrium-erniedrigenden Faktor" sein, wodurch es zu einer Wiederauffüllung der Zellen mit Natrium komme und die Aldosteronproduktion absinke (48).

Die Annahme einiger Autoren, daß eine Natriumüberladung des Organismus primär für das Zustandekommen einer Gestose verantwortlich sei, konnte noch nicht bestätigt werden, da bei gesunden Schwangeren und auch bei leichten Präeklampsien nach reichlicher Kochsalzzufuhr weder eine Gestose noch eine klinische Verschlechterung des präeklampsischen Zustandes beobachtet wurde (67, 83, 94). Auch durch eine zusätzliche Belastung mit Desoxycorticosteron kam es bei normalen Schwangeren nicht zur Ausbildung einer Gestose (2). Jedoch muß erwähnt werden, daß MASSON und Mitarbeiter nach Gaben von Desoxycorticosteron und Salz an weiße schwangere Kaninchen das Bild einer schweren Eklampsie erzeugen konnten und deshalb auch bei der Gestose des Menschen eine Teilnahme von desoxycorticosteronähnlichen Substanzen vermuten (65). MASTBOOM versucht die Wirkungslosigkeit von Desoxycortico-

steron- und Salzgaben bei gesunden Schwangeren und Gestosen damit zu erklären, daß schon eine erhöhte Aktivität von desoxycorticosteronähnlichen Faktoren bestehe und so eine zusätzliche Belastung mit Desoxycorticosteron keinen deutlichen Effekt mehr erzielen könne. Er nimmt bei Gestosen die Existenz einer natriumretinierenden Substanz in der Placenta an (66).

Es ist bekannt, daß die Niere im Krankheitsgeschehen der Präeklampsie und Eklampsie eine besondere Rolle spielt. FRIEDBERG konnte mit Hilfe der Clearance-Methode feststellen, daß es bei den Spätgestosen infolge einer verringerten Nierendurchblutung zu einer nachweisbaren Verminderung des glomerulären Filtrats mit einer gesteigerten tubulären Wasser- und Natriumreabsorption kommt (21, 22, 23). Die durch diese "glomerulotubuläre Imbalanz" der Niere verursachte Natriumretention könnte für den niedrigen Aldosteronspiegel bei den Präeklampsien und Eklampsien verantwortlich sein.

Zusammenfassung

Um weitere Anhaltspunkte zur Klärung der Frage zu erhalten, ob während der Schwangerschaft die vermehrte Bildung von Progesteron die erhöhte Aldosteronausscheidung verursacht und in welchem Zusammenhang die Hormone Aldosteron und Progesteron stehen, wurde bei 13 gesunden Schwangeren durch das Saluretikum "LASIX" Salz entzogen.

Der Versuch bestand aus einer 5-tätigen Vor-, einer 7 - 10-tätigen Haupt- und einer 2-tätigen Nachperiode. Während der Hauptperiode wurde den Versuchspersonen täglich 20 mg "LASIX" per os zugeführt, worauf sich eine deutliche Diurese zeigte. Während der Versuchszeit, in der die Patientinnen eine normale Kost mit 1 - 8 g NaCl erhielten, wurde die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Pregnan diol gemessen.

Bei allen Versuchspersonen zeigte sich ein signifikanter Aldosteronanstieg.

Die Urin-Natriumausscheidung war in der 1. und 2. Hauptperiode erhöht; nach der Methode des paarweisen Vergleichs ist sie jedoch statistisch nicht gesichert.

Die Pregnan diolausscheidung stieg signifikant an. Die Erhöhung trat hauptsächlich in der Mitte und am Ende der Hauptperiode ein.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe lassen in Übereinstimmung mit den Untersuchungen zahlreicher Autoren nicht auf einen funktionellen Zusammenhang der beiden Hormone Aldosteron und Progesteron schließen, bei ihrer Bildung könnten sie jedoch auf noch ungeklärte Weise voneinander abhängig sein.

Tabelle 1

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von
Pegnadiol (mg/die)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode						
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2					
1	-	-	-	-	-	16,6	31,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
2	22,3	23,2	17,3	27,2	-	16,6	31,1	13,1	20,8	24,8	23,9	19,8	-	-	-	13,1	18,8					
3	5,7	5,5	6,3	5,5	9,8	11,6	13,4	6,7	8,5	6,1	13,7	19,9	-	-	-	9,5	12,3					
4	26,2	32,8	27,9	31,5	29,4	20,0	30,2	21,3	23,5	-	28,3	31,7	-	-	-	23,8	15,3					
5	19,2	22,3	32,0	21,8	20,8	23,9	29,7	28,8	25,5	26,5	24,4	23,9	-	-	-	19,9	23,8					
6	10,2	12,7	8,0	14,1	15,8	16,0	16,0	15,2	18,4	13,4	20,2	17,5	-	-	-	15,0	16,8					
7	12,9	18,0	14,5	17,6	17,0	21,8	14,8	16,3	19,1	16,7	13,9	15,1	14,3	14,4	-	-	-					
8	20,5	24,5	18,6	22,6	-	29,4	29,8	31,2	28,1	28,1	15,6	27,7	16,3	37,7	25,0	-	26,7					
9	14,3	21,5	16,5	29,7	17,3	18,0	30,0	21,9	38,0	34,3	32,7	47,7	25,2	21,4	33,0	21,5	23,3					
10	18,8	15,4	22,6	13,6	20,6	24,8	22,6	27,0	26,0	19,9	32,2	28,1	35,4	19,3	28,0	24,5	25,0					
11	13,8	11,5	12,5	19,0	15,6	11,6	17,4	23,6	17,6	24,1	18,8	27,5	13,4	22,3	18,2	23,3	24,3					
12	20,0	25,7	23,2	24,4	22,5	24,4	25,5	25,3	34,4	16,3	21,7	18,4	18,3	24,6	23,3	20,0	17,8					
13	21,3	32,1	30,0	31,5	28,3	31,3	33,0	35,5	29,7	21,3	40,0	29,4	38,6	26,3	42,3	31,9	30,5					
$\overline{Mx}$	17,1	20,4	19,1	21,5	19,7	20,8	24,5	22,2	24,1	20,6	23,8	25,6	23,1	23,7	28,3	20,3	21,3					
$\overline{Msx}$	1,7	2,4	2,4	2,3	1,9	1,8	2,1	2,4	2,3	2,2	2,4	2,5	3,9	2,7	3,4	2,0	1,7					
$\bar{d}$ $s\bar{d}$ P						I					II					III			IV			
						2,8					4,0					4,1					1,1	
						1,1					1,6					1,6					1,8	
						0,02					0,02					0,05					0,6	

Tabelle 2

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von
Aldosteron (μ /die)

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode						
	-1	-2	-3	-4	-5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2					
1	47,5	45,0	41,0	41,0	47,0	126,9	132,2	127,4	50,7	131,4	117,5	75,0				103,0	44,5					
2	43,5	40,0	48,0	76,9	-	49,3	35,6	47,3	171,7	151,0	169,1	108,0				153,0	66,0					
3	23,0	18,0	27,5	40,8	74,3	52,0	89,1	160,1	126,0	29,2	-	29,2				28,9	54,0					
4	19,6	19,5	17,3	7,0	16,5	19,2	33,4	24,0	73,5	-	29,6	38,4				27,0	5,6					
5	17,0	10,0	26,0	13,0	29,3	105,5	45,0	81,3	29,0	83,1	-	100,0				33,0	14,4					
6	36,0	17,5	90,0	120,0	92,0	67,3	54,0	118,7	217,6	189,7	38,0	144,0				87,7	21,0					
7	30,0	40,0	64,0	126,0	126,5	111,5	112,5	175,0	208,0	93,6	175,2	72,3	159,6	145,4	-	-	-					
8	180,0	132,0	140,3	198,0	-	195,0	185,5	154,1	104,0	264,0	154,0	323,4	132,0	152,0	118,4	386,1	94,5					
9	72,0	34,5	67,5	93,0	87,0	128,5	98,0	116,0	126,0	30,0	84,0	154,4	108,0	178,8	130,0	67,5	52,0					
10	59,5	49,5	96,0	128,0	135,0	105,0	208,7	110,2	115,0	70,0	111,2	198,0	234,0	152,0	138,0	180,0	42,5					
11	75,0	81,0	144,0	168,0	136,0	132,0	112,0	97,0	156,0	255,2	238,0	-	109,1	164,2	67,5	180,0	115,5					
12	60,0	34,0	85,0	120,0	66,5	179,0	172,5	96,0	92,0	90,0	99,8	101,9	86,5	87,1	146,0	77,5	94,3					
13	86,0	199,3	190,0	144,0	253,0	144,0	286,0	142,0	131,1	235,6	222,7	210,2	200,9	178,5	223,5	164,0	102,5					
M $\bar{x}$	57,8	55,5	79,8	98,1	96,7	108,9	120,5	114,4	123,2	135,5	130,9	132,7	147,3	151,1	137,3	124,1	59,2					
Ms $\bar{x}$	11,9	14,9	14,5	16,4	19,8	14,2	21,0	12,0	15,5	24,2	20,5	23,0	20,4	11,8	20,7	29,0	10,5					
																		IV				
$\bar{d}$						35,9						50,6						35,8				13,5
s $\bar{d}$						8,7						7,1						16,1				9,3
P						0,001						0,001						0,05				0,2

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von
Natrium (in mval/die)

Tabelle 3

Nr.	Vorperiode					Hauptperiode										Nachperiode	
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1	153	148	137	155	128	271	198	236	208	285	196	198				166	204
2	221	49	130	224	-	220	275	185	204	308	263	224				80	131
3	64	88	106	94	146	63	160	154	160	82	181	99				96	94
4	202	187	228	219	229	220	193	89	108	-	122	220				113	114
5	99	113	131	150	115	204	88	114	133	137	108	140				100	197
6	165	155	84	139	123	183	107	110	157	117	111	97				155	151
7	148	179	146	143	174	157	134	171	175	139	220	234	177	173	-	-	-
8	171	174	121	138	-	182	169	161	133	137	145	171	96	188	141	186	138
9	73	55	71	97	109	122	96	120	125	98	151	160	102	19	137	28	81
10	99	103	126	118	120	143	137	161	117	107	140	148	148	97	97	114	104
11	171	100	122	141	110	134	124	186	139	183	135	-	165	199	159	103	136
12	154	198	207	200	113	135	175	89	49	50	151	159	189	153	194	150	147
13	97	172	113	127	148	124	172	151	104	93	129	129	95	106	146	75	211
$\bar{Mx}$	132,1	132,4	132,5	149,6	137,7	166,0	156,0	148,2	139,4	144,7	157,8	165,3	138,9	133,6	145,7	113,8	142,3
M_{sx}	11,8	14,0	12,0	11,5	10,9	15,1	14,0	11,8	11,9	22,7	12,6	13,6	15,3	24,1	12,9	12,8	12,4
						I					II					IV	
$\bar{x}$						20,3					15,5					-6,8	
$s_{\bar{x}}$						11,3					14,7					10,4	
P						0,10					0,30					0,50	

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

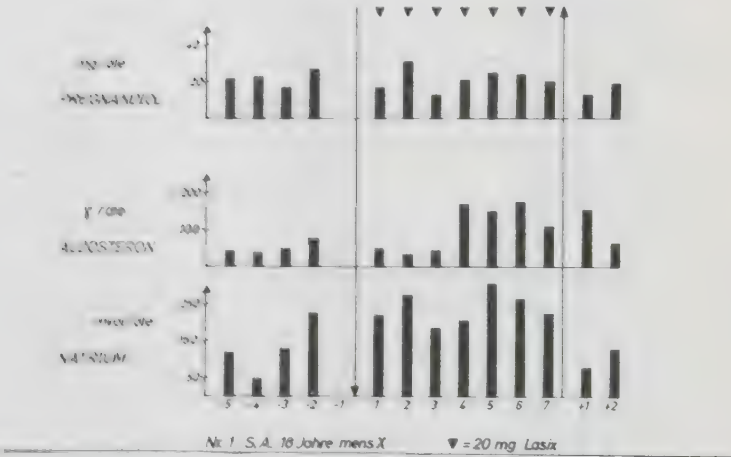


Abb. 1

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

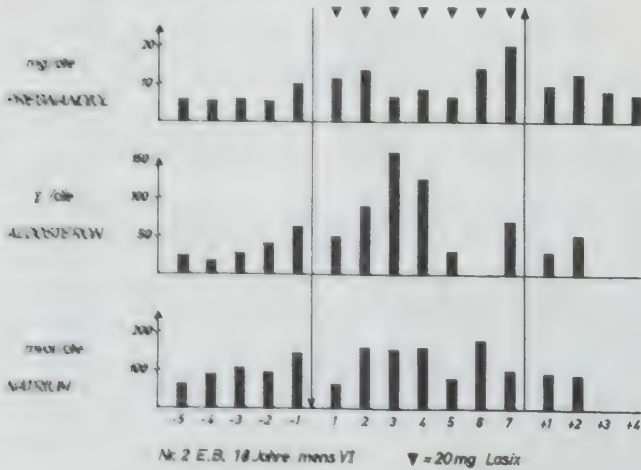


Abb. 2

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnan-
diol, Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

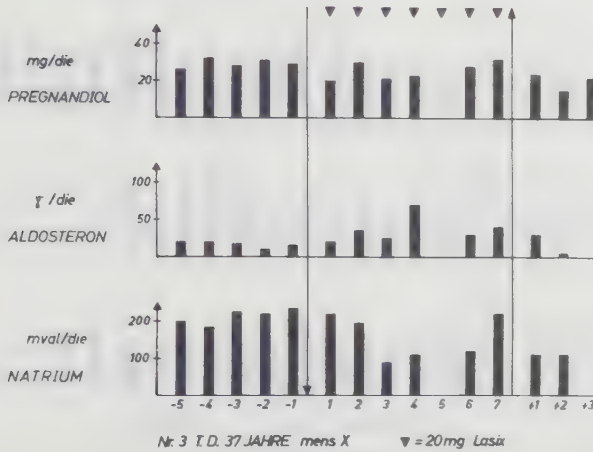


Abb. 3

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnan-
diol, Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

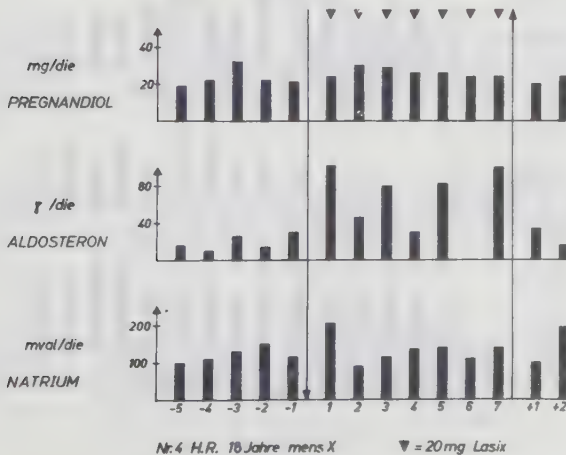


Abb. 4

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnan diol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

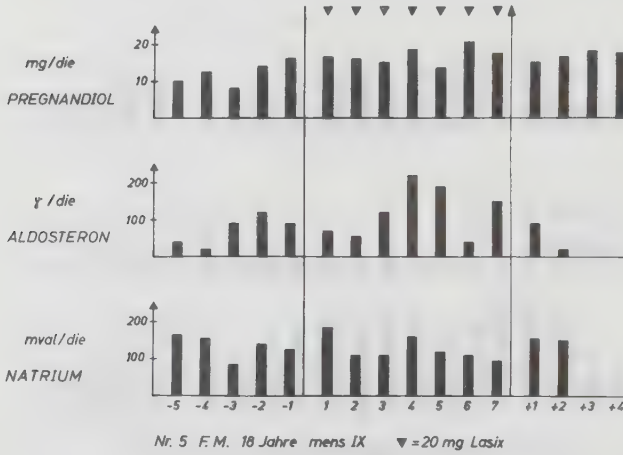


Abb. 5

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnan diol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

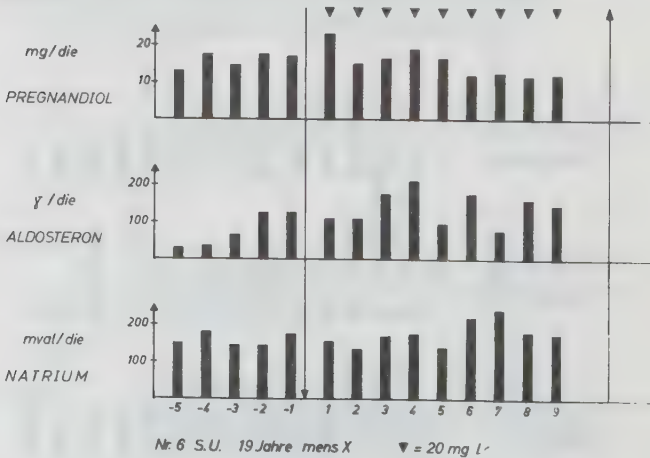


Abb. 6

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

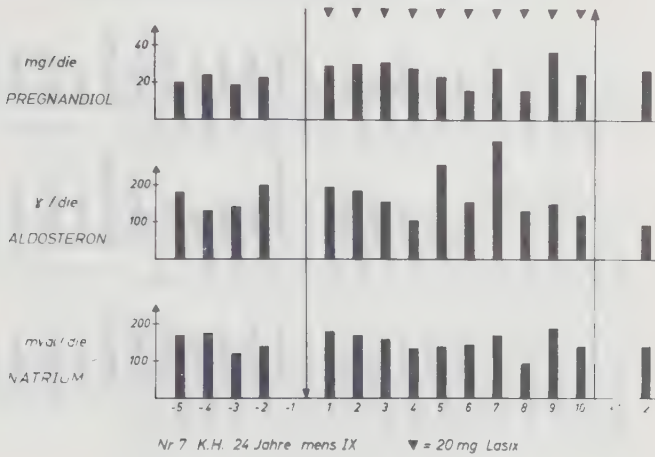


Abb. 7

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

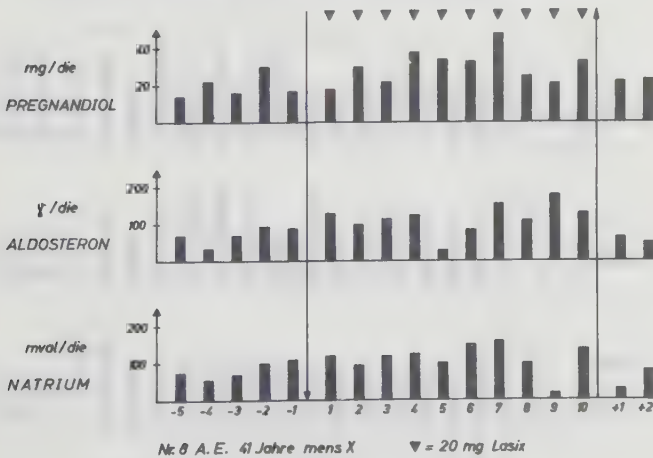


Abb. 8

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnandiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

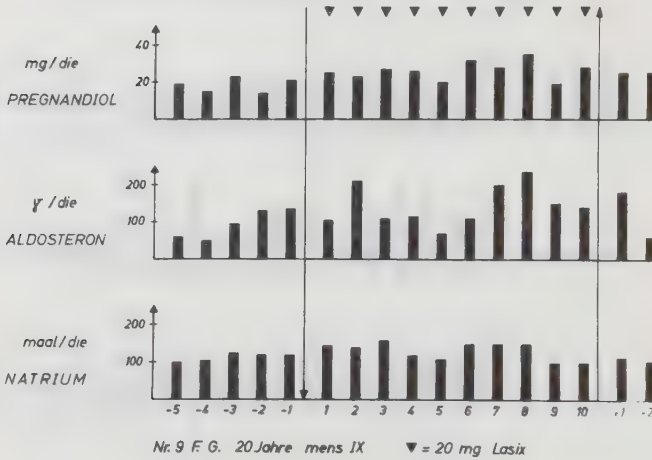


Abb. 9

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnandiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

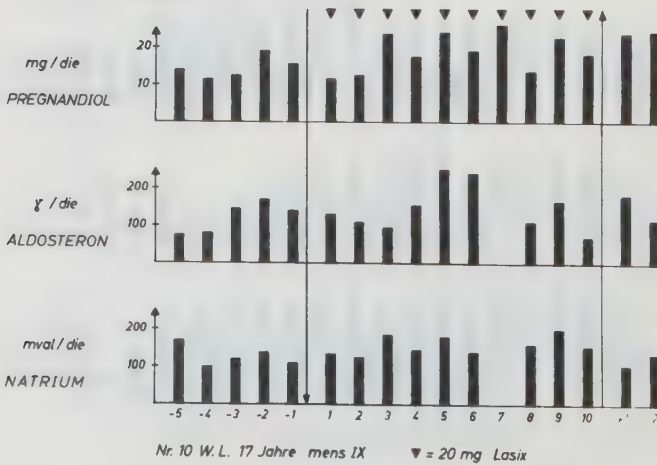


Abb. 10

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

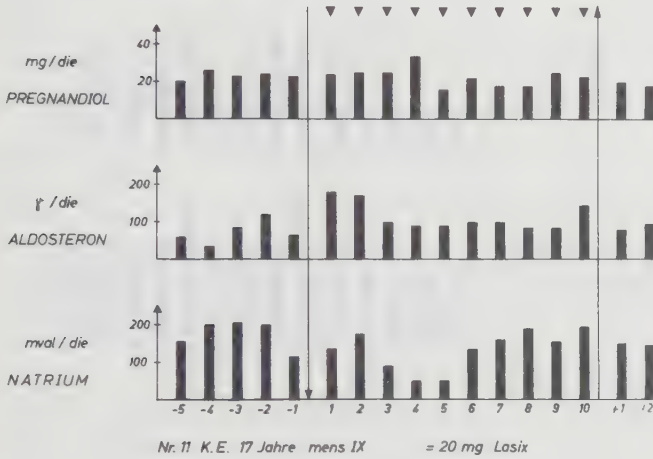


Abb. 11

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

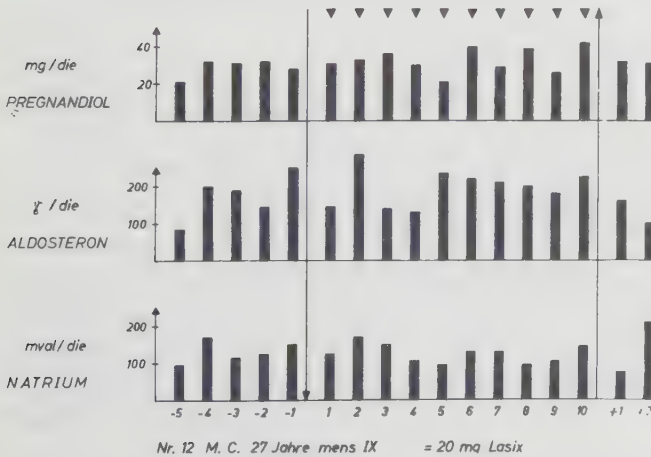


Abb. 12

Der Einfluß von Saluretica auf die Ausscheidung von Pregnanndiol,
Aldosteron und Natrium bei gesunden Schwangeren

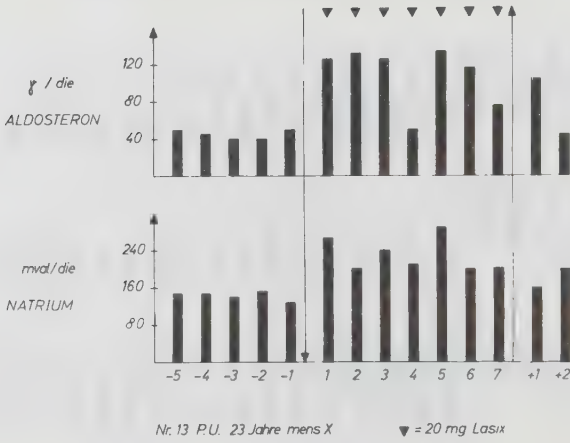


Abb. 13

Literaturverzeichnis

1. ACROS, M.E. GURPIDE, R.L., van de WIELE, S. LIEBERMAN
J. clin. Endocrin. 24, 1964, 237-245
2. ASSALI, N.S. CLARK, L.C., SOBEL, E.M.
Studies on toxemia of pregnancy: Effect of desocycorticosterone acetate on hemodynamics and electrolyte balance of normal pregnant women.
J. clin. Endocrin. 13, 1953, 1030-1042
3. AYRES, P.J., J. EICHHORN, O. HECHTER, N. SABA, J.F. TAIT, S.A.S. TAIT
Some studies on the biosynthesis of aldosterone and other adrenal steroids.
Acta Endocrinologica 33, 1960, 27-58
4. BARTOLOMAI, G., ONNIS, A.
Il corticosurrene nelle tossicosi gravidiche (Quadriistomorfologocici ed istochemici)
Attual. Ostet. Ginec. 1, 1955 63-102
5. BAULIEU, E.E., VIGAN, M., BRICAIRE, H., JAYLE, M.F.
Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with addison's disease.
J. clin. Endocrin. 17, 1957, 1478-1482
6. BERGMANN, P., H. EKMAN, B. HAKANSSON, B. SJÖGREN
Adrenalectomie during pregnancy with the appearance of pre-eclampsia at term in a case of cushing's syndrome.
Acta Endocrinologica 35, 1960, 293-298
7. BERGSTAND, C.G., GEMZELL, C.A.
Pregnandiol excretion in normal children and in children with various endocrine disorders, including congenital adrenal hyperplasia.
J. clin. Endocrin. 17, 1957, 870-877
8. BORTH, R.
Elimination du prégnandiol au cours de la grossesse.
Gynec. et Obstetr. 53, 1954, 27-41
9. BRADBURY, J.T., KENT, T.H.
Protein hindrance of pregnandiol recovery.
Endocrinology 60, 1956, 164 ff
10. BUCHHORN, E., KOCZOREK, K.H.R., H.P. WOLFF
Aldosteron, Glomerulusfiltrat und Natriumretention
Klin. Wochenschrift 37, 1959, 71-76
11. BUCHBORN, E., KOCZOREK, K.H.P., H.P. WOLFF
Aldosteronausscheidung und tubuläre Nierenfunktion.
Klin. Wochenschrift 35, 1957, 452 ff
12. BURTHIAULT, R.
Quelques reflexions, a propos, des dosages hormonaux au cours de l'etat gravidique.
Rev. franc. Gynes. 48, 1953, 206-212
13. CEKON. F. und EHRLICH, H.
Vergleichende Untersuchungen über die Pregnandiol- und 17-Hydroxykortikosteroid-Ausscheidung während und nach der Geburt.
Zbl. Gynäk. 80, 1958, 1851-1862

14. CRABBE, J., ROSS, E.J., THORN, G.W.
The significance of the secretion of aldosterone during dietary sodium deprivation in normal subjects.
J. clin. Endocrin. 18, 1958, 1159-1177
15. DEMING, Q.B., LUETSCHER, J.A.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73, 1950, 171
16. DIBBELT, L. und R. BUCHHOLZ
Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Pregnan-
diol im mensuellen Zyklus und dem histologischen Bild des
Endometriums sowie des Ovars.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13. 1953, 604-613
17. DIBBELT, L.
Schwangerschaftsunterbrechung bei endokrinen Störungen.
Zur Frage der klinischen Bedeutung quantitativer Pregnan-
diolbestimmungen im Urin.
Med. Klinik 1952, 1707-1708
18. EHRLICH, E.N., LAVES, M., LUGIBIHL, K., LANDAU, R.
Progesterone - aldosterone interrelationships in preg-
nancy.
J. Laborat. Clin. Med. 59, 1962, 588-595
19. ESCHBACH, W.
Beziehungen zwischen Nebennieren und Keimdrüsen.
Arch. Gynäk. 185, 1954, 167-178
20. FARELL, G.L.
Physiolog. Rev. 38, 1958, 709
21. FRIEDBERG, V. und SCHWANZ, G.
Untersuchungen über die Nierenfunktion bei Schwanger-
schaftstoxikosen.
Arch. Gynäk. 181, 1951, 44-57
22. FRIEDBERG, V.
Untersuchungen über die Wasser- und Elektrolytverteilung
in der normalen und pathologischen Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 80, 1958, 159-171
23. FRIEDBERG, V.
Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes
in der Schwangerschaft.
Der Anaesthesist 10, 1961, 334-339
24. GAUER, O.H., HENRY, J.P., SICKER, O.
Circulat. Res. 4, 1956, 91
25. GAUNT, R., RENZI, P.H.D., CHART, J.J.
Aldosterone - a review
J. clin. Endocrin. 15, 1955, 621-646
26. GENEST, J., NOWACZYNSKI, W., KOIW, E., SANDOR, T. and
BRION, P.
Essentielle Hypertonie
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 143,
1960
27. GIROUD, C.J.P., STACHENKO, J., PILETTA, P.
Aldosterone, an International Symposium
London, 1958, 56

28. GLAZ, E.
Experimentelle Untersuchungen über die Regulation der
Produktion der Nebennierenrindenhormone Aldosteron.
Acta endocr. Suppl. 51, 1960, 155
29. GORNALL, A.G., GWILLIAM, C., HALL, A.E.
Aldosterone excretion in various clinical states.
J. clin. Endocrin. 16, 1956
30. GORNALL, A.G., ROBERTSON, M.E., LAIDLAW, J.G.
The influence of estrogen and progesterone on urinary
sodium and aldosterone excretion.
Acta endocr. Suppl. 51, 1960, 157
31. GROSS, F.
Die Steuerung der Aldosteronsekretion.
Schweiz. Mez. Wschr. 89, 1959, 1
32. GROSS, F.
Nebennierenrinde und Wasser- Salzstoffwechsel unter be-
sonderer Berücksichtigung von Aldosteron.
Klin. Wschr. 34, 1956, 929-941
33. HAMBLIN, E.C., W.K. CUYLER, D.V. HIRST
Endocrinology, 27, 1940, 172
34. HERRMANN, R.
Flammenphotometrie
Springer - Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg
1960, 143
35. HOFFMANN, F. und v. LAM, L.
Über den Progesteronnachweis in corpora lutea, Placenta
und Schwangerenblut.
Zbl. Gynäk. 65, 1941, 46, 2014
36. HOFFMANN, F. und G. UHDE
Über den Progesterongehalt des Blutes im uterinen und
fetalen Kreislauf bei der schwangeren Frau.
Arch. Gynäk. 185, 1955, 469-475
37. B. HÖKFELT, R. LUFT, D. IKKOS, F. OLIVECRONA and
J. SEKKENES
The immediate effect of hydrophysectomy and section pitui-
tary stalk of the urinary steroid excretion in man.
Acta endocr. 30, 1959, 29-36
38. K.M. JONES, R. LLOYD-JONES, A. RIONDEL, J.F. TAIT,
S.A.S. TAIT, R.D. BULBROOK and F.C. GREENWOOD
Aldosterone secretion and metabolism in normal men and
women and in pregnancy.
Acta endocr. 30, 1959, 321-342
39. JONES, H.W. und WEIL, P.G.
J. Amer. Med. Ass. 111, 1938, 519
40. KAISER, R.
Zur Frage der Corpus - luteum - Insuffizienz beim habi-
tuellen und drohenden Abortus.
Arch. Gynäk. 181, 1952, 586-606
41. KAISER, R.
Die diagnostische Verwertbarkeit von Pregnanliolbestim-
mungen in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 1953, 513-524

- 41a. KAISER, J.H.
Electrolyte and steroid metabolism in a pregnant addisonian.
J. clin. Endocrin. 16, 1956, 1251-1261
42. KAUFMANN, C., U. WESTPHAL und J. ZANDER
Untersuchungen über die biologische Bedeutung des Gelbkörperhormons.
Arch. Gynäk. 179, 1951, 247-299
43. KELLER, M., A. HAUSER
Zur Beurteilung der Pregnandiolausscheidung in der zweiten Zyklushälfte.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 1960, 289-290
44. KNOWLTON, A.J., MUDGE, G.H. and JAILER, J.W.
Pregnancy in addison's disease.
J. clin. Endocrin. 9, 1949, 524-528
45. KOCZOREK, K.R., WOLFF, H.P. und BEER, M.L.
Über die Aldosteronausscheidung bei Schwangerschaften und bei Schwangerschaftstoxikosen.
Klin. Wschr. 35, 1957, 497-502
46. KOLLER, S.
Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
3. Auflage, Darmstadt 1953
47. KRÜCK, F.
Extrarenale Elektrolytverschiebungen unter Einwirkung von Aldosteron.
Klin. Wschr. 37, 1959, 625-629
48. KUMAR, D., L.A.W. FELTHAM and A.G. GORNALL
Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and pre-eclampsia.
Lancet I, 1959, 541-549
49. Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy.
J. clin. Endocrin. 18, 1958, 222-225
50. LAIDLAW, J.C., RUSE, J.L., GORNALL, A.G.
The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion.
J. clin. Endocrin. 22, 1962, 1962, 161-171
51. LANDAU, R.L., BERGENSTAL, D.M., LUGIBIHL, K. and KASCHT, M.E.
The metabolic effects of progesterone in man.
J. clin. Endocrin. 15, 1955, 1194-1215
52. LANDAU, R. L., BERGENSTAL, D.M., LUGIBIHL, K. and DIMICK, D.
The metabolic effect of progesterone in relation to the action of estrogen and pituitary hormones.
J. clin. Endocrin. 16, 1956, 931
53. LANDAU, R.L., BERGENSTAL, D.M., LUGIBIHL, K., DIMICK, D. and RASHID, E.
J. clin. Endocrin. 17, 1957, 177-185
54. LANDAU, R.L. and LUGIBIHL, K.
Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone.
J. clin. Endocrin. 18, 1958, 1237-1245

55. LASIX
Ergebnisse des internationalen Turosemid - Symposium in
Bad Homburg v.d.H.
56. LAYNE, D.S., MEYER, C.J., VALSHWANAR, P.S. and PINCUS, G.
The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone
in normal and in steroid-treated women.
J. clin. Endocrin. 22, 1962, 107
57. LIDDLE, G.W., BARTTER, F.C., DUNCAN, L.E., BARBER, J.K.
and DELEA, C.B.
Mechanisms regulating aldosterone production in man.
J. clin. Invest. 34, 1955, 949-950
58. LITTLE, B., O.W. SMITH, A.G. JENIMAN, H.A. SELENKOW,
W. von't HOFF, J.M. EGLIN, F.D. MOORE
Hypophysectomy during pregnancy in a patient with cancer
of the breast: case report with hormone studies.
J. clin. Endocrin. 18, 1958, 425-443
59. LOUROS, N.C., K. MIRAS, und L. FRANGIADAKIS
Die Aldosteron- und Progesteronausscheidung im Urin der
normalen Schwangerschaft und der Toxikose.
Geburth. u. Frauenheilk. 20, 1960, 848-851
60. LUETSCHER, J.A., AXELRAD, B.J.
Sodium - retaining corticoid in the urine of normal
children and adults and of patients with hypoadrenalism
or hypopituitarism.
J. clin. Endocrin. 14, 1954, 1086-1089
61. LUETSCHER, J.A. and JOHNSON, B.B.
Observations on the sodium - retaining corticoid (aldo-
sterone) in the urine of children and adults in relation
to sodium balance and edema.
J. clin. Invest. 33, 1954, 1441-1446
62. Mac LEAN, J.P., LIPSETT, M.B., WEST, C.D., PEARSON, O.H.
Regulation of salt metabolism after hypophysectomy in
man.
J. clin. Endocrin. 17, 1957, 346-363
63. MACNAUGHTON, M.C. and MICHIE, E.M.
Some observations on the excretion of pregnandiol in
the urine of women with a bad obstetric history.
Acta endocrin. Suppl. 51, 1960, 669
64. MARTIN, J.D. and MILLS, J.H.
Aldosterone excretion in normal and toxemic pregnancies.
Brit. Med. J. 2, 1956, 571-573
65. MASSON, G.M.C., LEWIS, L.A., CORCORAN, A.C. and PAGE, J.H.
Desoxycorticosterone in rabbits: silmutation of rabbit
"toxemia of pregnancy".
J. clin. Endocrin. 13, 1953, 300-315
66. MASTBOOM, J.L.
Effect of DCA on hemodynamics and electrolyte balance of
normal pregnant women.
J. clin. Endocrin. 14, 1954, 109
67. MENGERT, W.F. and TACCHI, D.A.
Pregnancy toxemia and sodium chloride
Am. J. Obstet. Gynec. 81, 1960, 601

68. MEYER, C.J., LAYNE, D.S., TAIT, J.F. and PINCUS, G.
The binding of aldosterone to plasma proteins in normal,
pregnant and steroid-treated women.
J. clin. Invest. 40, 1961, 9, 1663-1671
69. H. MITTELSTRASS und J. PLOTZ
Störung des Hormongleichgewichts bei den Schwanger-
schaftsspättoxikosen und Versuch ihrer therapeutischen
Beeinflussung.
Arch. Gynäk. 177, 1950, 188-210
70. MOLL, H.CH. und KOCZOREK, K.H.
Über den Einfluß eines Aldosteron - Antagonisten
(SC-8109) auf die Resorption von Natrium aus dem
Magen- Darmkanal von Ratten.
Klin. Wschr. 40, 1962, 825-827
71. MULLER, A, et A. GAUTIER
Etude de L'elimination de l'aldosterone et du sodium
chez le nouveau - né.
Helv. paediat. Acta 13, 1958, 1-4
72. NAKAJAMA, T. und H.J. STAEMMLER
Untersuchungen über die Pregnandiolausscheidung der
Neugeborenen.
Zbl. Gynäk. 80, 1958, 1108
73. NEHER, R. und G. STARK
Nachweis von Corticosteroiden in menschlicher Placenta
und Isolierung von 16 - Hydroxytestosteron.
Experienta (Basel), 17, 1961, 510
74. NEHER, R. and WETTSTEIN, A.
Physiochemical estimation of aldosterone in urine.
J. clin. Invest. 35, 1956, 800-805
75. NELSON, D.H., H. TANNEY, G. MESTMAN, V.W. GIESCHEN and
L.D. WILSON
Potentiation of the biologic effect of admistered corti-
sol by estrogen treatment.
J. clin. Endocrin. 23, 1963, 261-265
76. NEUHAUS (U.F.K. Würzburg)
Die Rolle der Uterusschleimhaut bei der Umwandlung des
Progesterons in Pregnandiol.
Geburth. u. Gynäk. 13, 1953, 93
77. OBER, W.B. and G.A. KAISER
Pregnandiol methods, limitations and applikations.
Am. J. clin. Pathol. 35, 1961, 297-318
78. PAVLATOS, M., D. MAROUDIS, B. TESSIS und A. EVANGELO-
POULOS
Der steroidgehalt des Urin bei Toxinämien in der
Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 80, 1958, 391-397
79. PETERSON, R.E., G. NOKES, P.S. CHEN and L. BLACK
Estrogens and adenocortical function in man.
J. clin. Endocrin. 20, 1960, 495-514
80. PLOTZ, J. und DARUP, E.
Die Bedeutung der Pregnandiolausscheidung im Harn für
die Gynäkologie und die Geburtshilfe.
Arch. Gynäk. 177, 1950, 486-520

81. RACK, K.
Z. Geburtsh. 130, 1949, 307
82. RINSLER, M.G. and B. RIGBY
Funktion of aldosterone in the metabolism of sodium
and water in pregnancy.
Brit. Med. J. 2, 1957, 966-969
83. ROBINSON, M.
Salt in pregnancy.
Lancet I, 1958, 178
84. RUSSEL, C.S., C.J. DEWHORST and O.H. BLAKEY
The pregnandiol excretion in suspected placental
insufficiency.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 67, 1960, 1-10
85. SCHÄFER, E.
Die Zuverlässigkeit einiger Funktionsprüfungen der
Nebenniere.
Deutsche Med. Wschr. 86, 1961, 2257-2265
86. SCHÜLLER, E.
Corticosteroid-Ausscheidung in der normalen Gravidität.
Acta endocrin. 25, 1957, 345-364
87. SIEGENTHALER, W., B. TRUNIGER und F. HÖSLI
Aldosteron in der klinischen Medizin mit besonderer Be-
rücksichtigung des Hyperaldosteronismus bei ödematösen
Erkrankungen.
Schweiz. Med. Wschr. 89, 1959, 1308-1312
88. SIMMER, H. und SIMMER, J.
Progesteron im peripheren Venenblut von Schwangeren mit
Spätgestosen.
Klin. Wschr. 37, 1959, 971-975
89. SIMPSON, S.A., J.F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER
J. v. EUW, O. SCHINDLER, F. REICHSTEIN.
Helv. chem acta 37, 1954, 1163
90. SOMMERVILLE, J.F. and G.F. MARRIAN
Urinary excretion of pregnandiol in human subjects
following the administration of progesterone and of
pregnan-3 - 20 -diol.
Biochem. J. 46, 1950, 85
91. STAEMMLER, H.J.
Untersuchungen über die Regulation des Corticosteroid-
haushaltes in der Schwangerschaft und ihre Störungen.
Z. Geburtsh. u. Gynäk. 145, 1956, 288-309
92. STAHL, E.
Dünnschicht - Chromatographie.
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1962
93. STARK, G.
Zum Abbau und der Bildung des Aldosterons bei Nicht-
schwangeren und Schwangeren.
Arch. Gynäk. 197, 1962, 484-493
94. STARK, G. und LEHMANN - ACHILLES
Der Einfluß hoher Kochsalz- Gaben auf die Aldosteron-
und Elektrolytausscheidung bei gesunden Schwangeren.
Acta endocrin 1964

95. STARK, G.
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen und pathologischen Gravidität. Arch. Gynäk. 192, 1960, 519-530
96. STARK, G.
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol sowie Natrium und Kalium nach hoher Progesterongabe. Arch. Gynäk. 197, 1962, 28
97. STARK, G. und H. KOSSMANN
Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach fortlaufender hoher Progesterongabe. Acta endocrin. 42, 1963, 537
98. STARK, G.
Aldosteron in der Schwangerschaft. Aldosteron. Neuntes Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 1962, 40-49
99. STARK, G.
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortisol sowie Natrium und Kalium nach hohen Östrogengaben. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1963, 854-855
100. THORN, G.W., E.J. ROSS, J. CRABBE and W. van't HOFF
Studies on aldosterone secretion in man. Brit. Med. J. 2, 1957, 955-966
101. TIMONEN
Die Bedeutung der vaginalen Hormonzytologie und der Pregnanidiolausscheidung im Urin für die Prognose des Arbotus imminens. Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 1960, 304
102. UNGAR, F., R.J. DORMAN, R.M. STECHER and P.J. VIGNOS jr.
Metabolism of the steroid hormones, metabolism of progesterone and related steroids. Endocrinology, 49, 1951, 440-448
103. Van de WIELE, R.L., GURPIDE, E., KELLY, W.G. ALRAGH, J.H. and LIEBERMANN, S.
The secretion rate of progesterone and aldosterone in normal and abnormal late pregnancy. Acta endocrin. Suppl. 51, 1960, 159
104. VENNING, E.H. and DYRENFURTH, I.
Aldosterone excretion in pregnancy. J. clin. Endocrin. 16, 1956, 426-428
105. VENNING, E.H.
Adrenal function in pregnancy. Endocrinology, 39, 1946, 203
106. VENNING, E.H., DYRENFURTH, I. and BECK, J.C.
Effect of corticotropin and prednisone on the excretion of aldosterone in man. J. clin. Endocrin. 16, 1956, 1541-1553
107. VENNING, E.H., PRIMROSE, I., CALIGARIS, L.C.S. and DYRENFURTH, I.
Aldosterone excretion in pregnancy. J. clin. Endocrin. 17, 1957, 473

108. VORBURGER, G.
Fursemid, ein neuartiges Diuretikum.
Auszug aus Revue Médicale de la Suisse Romande Nr. 4,
1964
109. WALDI, D.
Einfache quantitative Schnellbestimmung von Pregnandiol
auf Dünnschichtplatten zum Frühschwangerschaftsnachweis
und zur Untersuchung des Zyklus bei der Frau.
Klin. Wschr. 1962, 827-830
110. WOLFF, H.P. und KOCZOREK, K.R.
Aldosteron in der klinischen Medizin.
Deutsche Med. Wschr. 83, 1958, 201-204
111. WOLFF, H.P. und KOCZOREK, K.R.
Aldosteron in der klinischen Medizin.
Deutsche Med. Wschr. 83, 250-257, 1958
112. WOLFF, H.P.
Aldosteron und Aldosteronismus.
Klin. Wschr. 42, 1964, 711-722
113. WÜRTELE, A.
Ausscheidung von Östrogen und Pregnandiol in der
Spätschwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 1960, 1275
114. ZANDER, J. und v. MÜNSTERMANN, A.M.
Weitere Untersuchungen über Progesteron im menschlichen
Blut und Geweben.
klin. Wschr. 32, 1954, 894
115. ZANDER, J. und v. MÜNSTERMANN, A.M.
Progesteron im menschlichen Blut und Geweben
II. Progesteron in der Placenta, in der Uterusschleim-
haut und im Fruchtwasser.
Klin. Wschr. 34, 1956, 944-953
116. ZANDER, J.
Über das Verhalten des Progesterons im Organismus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, 1951, 312-324

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Univ. Professor Dr. med. Günter Stark für die Überlassung des Themas, die Bewilligung der für die Untersuchung erforderlichen Mittel und die freundliche Förderung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 13. August 1938 wurde ich, Monika Amann geb. Schall in Pirna an der Elbe als Tochter des Regierungsbaurats Karl Schall und der Ärztin Dr. med. Margarete Schall geboren.

Vom Jahre 1944 - 1952 besuchte ich die Grundschule für Mädchen und anschließend die Rainer - Fetscher - Oberschule in Pirna. Im August 1955 siedelte ich mit meiner Familie in die Bundesrepublik nach Wiesbaden über. An der Ellý Heuss - Schule in Wiesbaden legte ich im März 1958 die Reifeprüfung ab, Im Mai 1958 begann ich an der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz das Studium der Medizin und legte dort im August 1960 die ärztliche Vorprüfung ab. Vom April 1961 bis März 1962 studierte ich an der Leopold - Franzens - Universität in Innsbruck. Im Sommersemester 1962 kehrt ich an die Universität Mainz zurück, wo ich am 18. August 1964 das medizinische Staatsexamen beendete.

Ich bin verheiratet und habe einen Sohn.

Seit dem 1. September 1965 arbeite ich als Medizinalassistentin an der Hals - Nasen - Ohren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Wiesbaden.

